



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

| | | |
|---|-----------|---|
| (51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07C 227/10, 229/30 | A1 | (11) Numéro de publication internationale: WO 99/11602 (43) Date de publication internationale: 11 mars 1999 (11.03.99) |
|---|-----------|---|

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01816
(22) Date de dépôt international: 18 août 1998 (18.08.98)
(30) Données relatives à la priorité:
97/11027 4 septembre 1997 (04.09.97) FR
(71) Déposant: Merial [FR/FR]; 17, rue Bourgelat, F-69002 Lyon (FR).
(72) Inventeurs: GALLO, Roger; 736, La Salle, Impasse Jean de la Fontaine, F-13320 Bouc Bel Air (FR). TRIPPITELLI, Sophie; 11, rue Boscary, F-13004 Marseille (FR). GOZARD, Jean-Pierre; Apartment 8c, Park View Tower-Tower II, 1 Jing Yuan Xiao Jie, Chaoyang District, Beijing 100020 (CN).
(74) Mandataire: BERNASCONI, Jean; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).

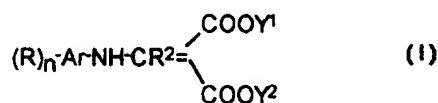
(81) Etats désignés: BR, CN, ES.

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: METHOD FOR PREPARING ARYLAMINOALKYLIDENEMALONATE COMPOUNDS

(54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION DE COMPOSES DE TYPE ARYLAMINOALKYLIDENEMALONATES



(57) Abstract

The invention concerns a method for preparing arylaminoalkylidenemalonate derivatives corresponding to general formula (I) consisting in reacting, in one single step, an aromatic amine (II) with an alkyl malonate (III) and an ester (IV) or an orthoester (IV') in the presence of a solid catalyst with lamellar structure of clay type such an aluminosilicate activated by acid treatment and a condensation reagent of carboxylic acid or carboxylic anhydride type. The invention also concerns a method for obtaining 4-hydroxyquinoline-3-carboxylic acid derivatives or corresponding esters from arylaminoalkylidenemalonates (I) prepared by said method.

(57) Abrégé

L'invention concerne un procédé pour la préparation de dérivés arylaminoalkylidénemalonates répondant à la formule générale (I) comprenant la réaction, en une seule étape, d'une amine aromatique (II) avec un malonate d'alkyle (III) et un ester (IV) ou un orthoester (IV') en présence d'un catalyseur solide de structure lamellaire de type argile tel qu'un aluminosilicate activé par traitement acide et d'un réactif de condensation de type acide carboxylique ou anhydride carboxylique. L'invention concerne également un procédé d'obtention de dérivés d'acide 4-hydroxyquinoléine-3-carboxylique ou d'esters correspondants à partir d'arylaminoalkylidénemalonates (I) préparés par le procédé précité.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

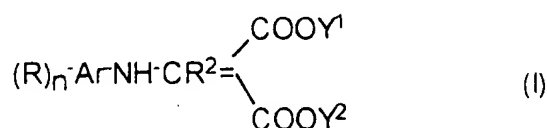
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

| | | | | | | | |
|----|---------------------------|----|---|----|--|----|-----------------------|
| AL | Albanie | ES | Espagne | LS | Lesotho | SI | Slovénie |
| AM | Arménie | FI | Finlande | LT | Lituanie | SK | Slovaquie |
| AT | Autriche | FR | France | LU | Luxembourg | SN | Sénégal |
| AU | Australie | GA | Gabon | LV | Lettonie | SZ | Swaziland |
| AZ | Azerbaïdjan | GB | Royaume-Uni | MC | Monaco | TD | Tchad |
| BA | Bosnie-Herzégovine | GE | Géorgie | MD | République de Moldova | TG | Togo |
| BB | Barbade | GH | Ghana | MG | Madagascar | TJ | Tadjikistan |
| BE | Belgique | GN | Guinée | MK | Ex-République yougoslave de Macédoine | TM | Turkménistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Grèce | ML | Mali | TR | Turquie |
| BG | Bulgarie | HU | Hongrie | MN | Mongolie | TT | Trinité-et-Tobago |
| BJ | Bénin | IE | Irlande | MR | Mauritanie | UA | Ukraine |
| BR | Brésil | IL | Israël | MW | Malawi | UG | Ouganda |
| BY | Bélarus | IS | Islande | MX | Mexique | US | Etats-Unis d'Amérique |
| CA | Canada | IT | Italie | NE | Niger | UZ | Ouzbékistan |
| CF | République centrafricaine | JP | Japon | NL | Pays-Bas | VN | Viet Nam |
| CG | Congo | KE | Kenya | NO | Norvège | YU | Yougoslavie |
| CH | Suisse | KG | Kirghizistan | NZ | Nouvelle-Zélande | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | République populaire démocratique de Corée | PL | Pologne | | |
| CM | Cameroun | KR | République de Corée | PT | Portugal | | |
| CN | Chine | KZ | Kazakhstan | RO | Roumanie | | |
| CU | Cuba | LC | Sainte-Lucie | RU | Fédération de Russie | | |
| CZ | République tchèque | LI | Liechtenstein | SD | Soudan | | |
| DE | Allemagne | LK | Sri Lanka | SE | Suède | | |
| DK | Danemark | LR | Libéria | SG | Singapour | | |
| EE | Estonie | | | | | | |

"Procédé de préparation de composés de type arylaminoalkylidènemalonates"

La présente invention concerne un procédé de préparation de composés de type arylaminoalkylidènemalonate par condensation d'un malonate d'alkyle avec un ester ou un orthoester et avec une amine aromatique.

D'une manière plus précise, les composés préparés conformément à l'invention répondent à la formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

- Ar représente un groupe phényle ou hétéroaryle constitué d'un cycle à six atomes

- R symbolise un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes alkyle, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 7 atomes de carbone, alcoxy contenant de 1 à 10 atomes de carbone, amino, cyclique à 5 ou à 6 chaînons, notamment saturés ou aromatiques, contenant ou non un ou plusieurs atomes d'azote.

- n est un entier variant de 0 à 3,

- R² représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₄, linéaire ou ramifié, un radical aryle ou aralkyle,

- Y¹ et Y² sont identiques ou différents et représentent indépendamment l'un de l'autre, un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, contenant 1 à 4 atomes de carbone.

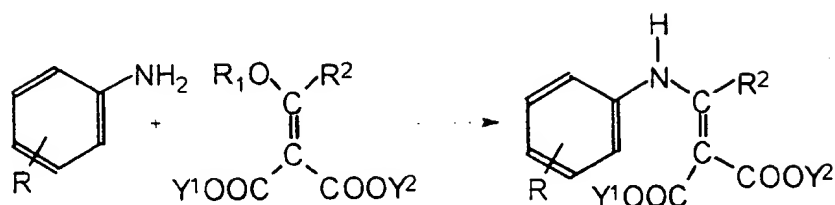
Ce sont des intermédiaires particulièrement recherchés en synthèse organique, notamment pour la préparation d'esters 4-hydroxyquinoléine-3-carboxyliques. Ces molécules sont très utilisées en santé animale comme anticoccidiens.

Ainsi, l'invention concerne également un procédé d'obtention de dérivés d'acides 4-hydroxy-quinoléine-3-carboxyliques ou d'esters correspondants, faisant intervenir le procédé précité.

Les composés de type arylaminoalkylidènemalonate sont obtenus habituellement par une des étapes de la réaction de Gould-Jacobs (R.G. Gould et W.A. Jacobs, J. Am. Chem. Soc., 61, 2890 (1939) ; C.C Price et R. M. Roberts, J. Am. Chem. Soc. 68, 1204 (1946)) en condensant

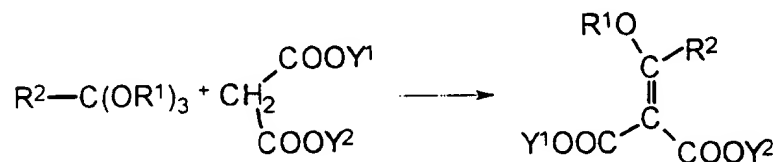
A) une aniline substituée et un alcoxyalkylidènemalonate de

dialkyle selon le schéma réactionnel suivant :



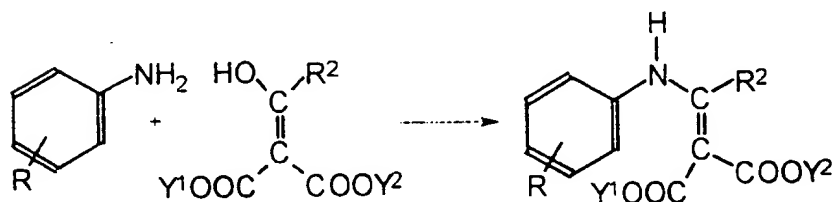
où dans l'alkoxyalkylidène malonate de dialkyle, R¹ représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupe méthyle ou éthyle.

Cette méthode de synthèse exige de préparer, au préalable un alkoxyalkylidène malonate de dialkyle par réaction entre un orthoester (orthoformiate, orthoacétate ou orthobenzoate d'alkyle) et un malonate de dialkyle selon le schéma suivant :

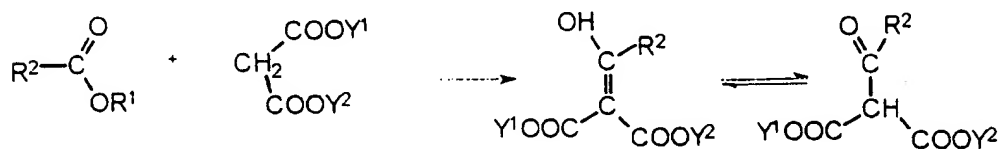


10

ou B) une aniline substituée et un hydroxyalkylidène malonate de dialkyle selon le schéma réactionnel suivant :



Cette méthode de synthèse exige de préparer au préalable un hydroxyalkylidène malonate de dialkyle par réaction entre un ester (formiate, acétate ou benzoate d'alkyle) et un malonate de dialkyle selon le schéma suivant :



Il faut ensuite séparer et purifier l'intermédiaire de type alkyldène malonate avant de le faire réagir avec un dérivé de l'aniline.

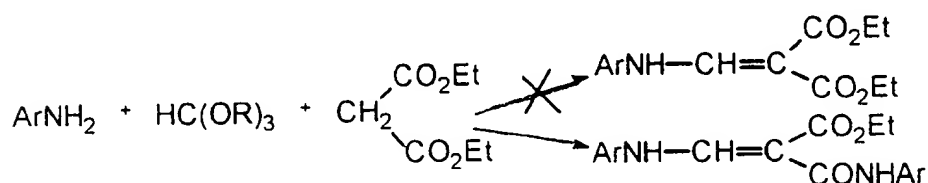
20

Il semblait donc intéressant, pour simplifier cette méthode de synthèse, de faire réagir directement un ester ou un orthoester avec un malonate et un dérivé de l'aniline par une méthode appropriée pour obtenir en une seule étape l'arylaminoalkylidènemalonate désiré.

On connaît, par ailleurs, une voie de synthèse directe qui a été utilisée avec succès pour des esters acryliques β -substitués (H.R. Snyder et R.E. Jones, J. Am. Chem. Soc., 68, 1253 (1946)).

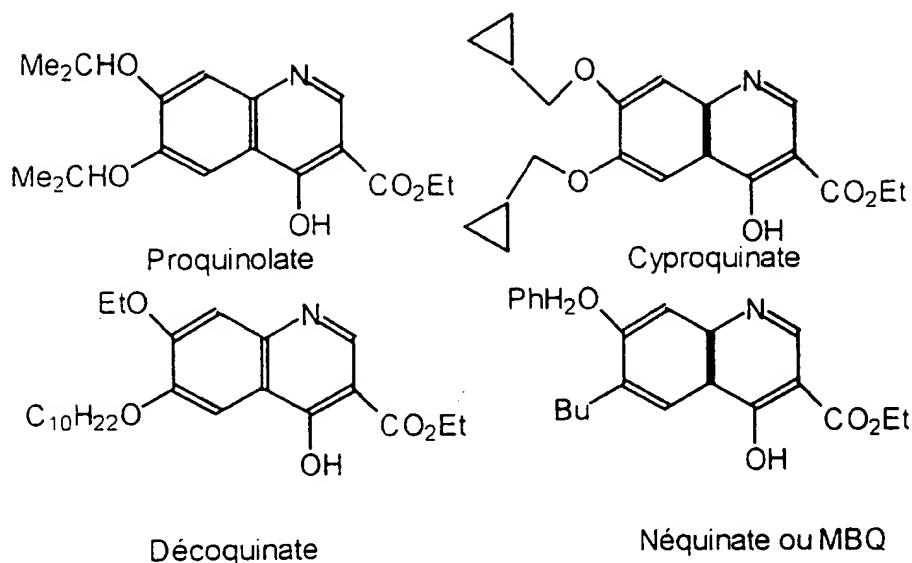
Elle consiste à faire réagir, à haute température, directement le composé aminé avec un orthoester approprié et le cyanoacétate d'éthyle ou l'acétylacétate d'éthyle.

Cependant, quand un malonate diéthylique est utilisé à la place du cyanoacétate d'éthyle ou de l'acétylacétate d'éthyle, on n'obtient pas le produit attendu mais la semianilide correspondante, comme cela est schématisé ci-dessous :



Les travaux ultérieurs sur cette synthèse directe (L. Levai, C. Ritvay-Emandity et G. Csepregy, J. Org. Chem., 31, 4003 (1966)) ont buté sur cette réaction secondaire qui ne peut être évitée car la réaction est effectuée à température élevée, ce qui entraîne le déplacement d'un groupe alcoxy du malonate par une molécule d'aniline.

C'est la raison pour laquelle la procédure en deux étapes qui comprend la formation préalable de l'alcoxyalkylidènemalonate d'alkyle, sa séparation puis sa réaction ultérieure avec une aniline, est encore la méthode employée aujourd'hui pour préparer les anticoccidiens actuellement disponibles sur le marché, comme le Proquinolate (BE 640 906), le Cyproquinolate (R.H. Mizzoni, Experientia, 24, 1118 (1968)), le Décoquinolate (J.J. Ball, Chem. Ind., 56 (1970)), et le Néquinolate ou MBQ (NL 66 02 994 ; FR-A-1 487 336).



Un des objectifs de la présente invention réside dans la possibilité de réaliser une synthèse directe, en une étape, de composés arylaminoalkylidènemalonates en évitant la formation de produit secondaire de type semianilide.

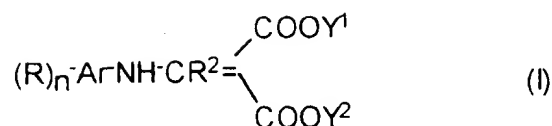
Un autre objectif de la présente invention est d'éviter la manipulation d'un alcoxyalkylidènemalonate de dialkyle qui présente un caractère allergisant.

Un autre objectif de la présente invention réside dans l'obtention d'un dérivé arylaminoalkylidènemalonate très pur.

Un autre objectif de l'invention est encore de fournir un tel procédé qui soit avantageux du point de vue économique.

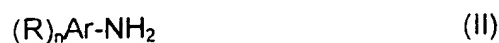
L'invention a en outre pour objectif de fournir un procédé d'obtention de dérivés d'acides 4-hydroxyquinoléine-3-carboxyliques ou d'esters correspondants, qui soit simple et économiquement avantageux par rapport aux procédés connus dans la technique.

A cette fin, l'invention a pour objet un procédé pour la préparation de dérivés arylaminoalkylidènemalonates répondant à la formule générale (I) suivante :



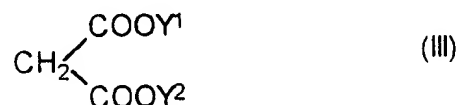
dans laquelle :

- Ar représente un groupe phényle ou hétéroaryle constitué d'un cycle à six atomes
 - 5 - R symbolise un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes alkyle, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 7 atomes de carbone, alcoxy contenant de 1 à 10 atomes de carbone, amino, cyclique à 5 ou à 6 chaînons, notamment saturés ou aromatiques, contenant ou non un ou plusieurs atomes d'azote,
 - 10 - n est un entier variant de 0 à 3,
 - R² représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₄, linéaire ou ramifié, un radical aryle ou aralkyle,
 - Y¹ et Y² sont identiques ou différents et représentent indépendamment l'un de l'autre, un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, contenant 1 à 4 atomes de
 - 15 carbone.
- caractérisé en ce qu'il comprend la réaction, en une seule étape, d'une amine aromatique de formule suivante (II) :

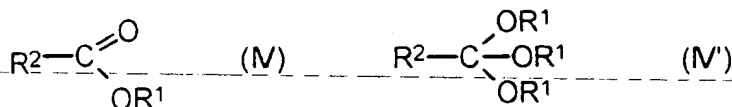


20

avec un malonate d'alkyle de formule suivante (III) :



25 et un ester ou un orthoester respectivement de formules suivantes (IV) ou (IV')



où R¹ représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 4

atomes de carbone, les groupes R, R², Y¹ et Y² et n étant tels que définis ci-dessus.

en présence d'un catalyseur solide de structure lamellaire de type argile tel qu'un aluminosilicate activé par traitement acide et d'un réactif de condensation de type acide carboxylique ou anhydride carboxylique.

Selon un autre aspect de l'invention, celle-ci a pour objet l'utilisation des dérivés arylaminoalkylidènemalonates (I) pour la préparation de dérivés d'acides 4-hydroxyquinoléine-3-carboxyliques ou d'esters correspondants, ainsi qu'un procédé d'obtention de tels dérivés comprenant la mise en œuvre du procédé de préparation des dérivés (I) précités.

Il a été découvert de façon surprenante que la présence d'un catalyseur solide de structure lamellaire de type argile activé par traitement acide, appelé catalyseur acide supporté (A. Cornelis et P. Laszlo, Janssen Chem. Acta., 8, n°2, 3-5 (1990)) permettait la réaction entre le dérivé d'aniline (II), l'ester (IV) ou l'orthoester (IV') et le malonate (III) en une étape dans le même appareil de réaction en évitant pratiquement totalement la présence de produits secondaires de type semianilide.

L'invention va être décrite plus en détail ci-après.

La présente invention fournit un procédé de préparation de dérivés arylaminoalkylidènemalonates (I) comme définis précédemment.

Le groupe Ar peut représenter un groupe phényle ou un résidu hétéroaromatique, pouvant contenir un ou deux atomes d'azote. Il peut être choisi parmi les groupes pyridine, pyrimidine ou pyrazine.

Le groupe Ar porte ou non un groupe R ou davantage selon les positions disponibles sur le reste Ar et compte tenu des contraintes stériques.

n est de préférence égal à 2.

R est choisi plus préférentiellement parmi les groupes alkyles et/ou alcoxy.

Lorsque R représente un groupe alkyle, il est choisi de préférence parmi les groupes méthyle, propyle ou butyle.

A titre d'exemples de groupe alcoxy pour R, on peut citer les groupes méthoxy, éthoxy, isopropyloxy, cyclopropylméthylèneoxy, isobutyloxy, décyloxy, benzyloxy.

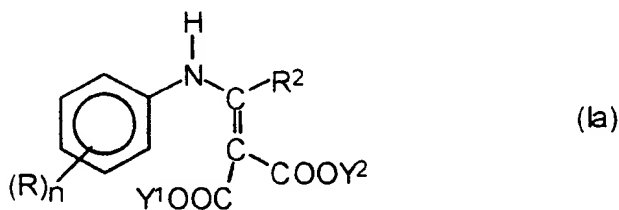
Lorsque R est de structure cyclique contenant un ou plusieurs atomes d'azote, il peut être choisi parmi les groupes pyridine, pipéridine, pipérazine ou pyrrolidine.

R^2 peut représenter un radical aryle ou aralkyle tel que phényle ou benzyle.

De préférence, R^2 est un atome d'hydrogène.

De manière préférée également, Y^1 et Y^2 représentent chacun
5 un groupe méthyle ou éthyle.

Le procédé selon l'invention s'applique tout particulièrement à la préparation de dérivés répondant à la formule (Ia) suivante :



dans laquelle R , R^2 , Y^1 et Y^2 et n ont la signification donnée ci-dessus.

10 Les groupes et nombre n préférés pour ces substituants sont comme indiqués précédemment.

Le procédé de l'invention est utilisé de préférence pour la préparation des anilino méthylènemalonates à partir du malonate de diméthyle ou de diéthyle, de l'orthoformiate de méthyle ou d'éthyle et d'une
15 amine aromatique portant deux substituants alcoxy, ou un substituant alkyle et un substituant alcoxy.

Selon un mode de réalisation tout particulièrement préféré, le dérivé arylaminoalkylidènemalonate répond à la formule (Ia) avec $n = 2$, R symbolisant d'une part un radical butyle et d'autre part, un reste benzyloxy, R^2
20 représentant un hydrogène et Y^1 et Y^2 représentant un groupe méthyle.

Conformément au procédé de l'invention, R^1 pour les composés (IV) et (IV') représente de préférence un groupe méthyle ou éthyle.

Selon un mode de réalisation préférentiel, on utilise comme catalyseur acide supporté, une argile de type bentonite ou montmorillonite ou
25 terre de fuller activée par traitement à l'acide sulfurique ou à l'acide phosphorique, comme par exemple la bentonite K10 (fabriquée par Süd-Chemie, commercialisée par Aldrich, ACROS et Fluka) ou la montmorillonite KSF (commercialisée par Aldrich, ACROS et Fluka).

A titre de réactif de condensation, on utilise notamment les
30 acides carboxyliques aliphatiques ou leurs anhydrides et plus particulièrement les acides aliphatiques inférieurs comportant de 2 à 5 atomes de carbone. On

peut citer notamment les acides acétique, propionique, butyrique, et pivalique ou les anhydrides correspondants.

5 D'une manière générale, le catalyseur est utilisé en une quantité pondérale comprise entre 0,5 et 5 % par rapport au réactif limitant, de préférence entre 0,5 et 2 % en poids.

D'un point de vue pratique, on charge dans un appareil de réaction la totalité du malonate de dialkyle (III), du catalyseur, de l'ester (IV) ou l'orthoester (IV') et une partie de l'acide carboxylique ou de son anhydride.

10 On porte cette charge à température comprise entre 65 et 140°C, de préférence entre 110 et 120°C et on ajoute par fractions le reste de l'acide ou de son anhydride.

On élimine l'alcool formé et le cas échéant l'excès d'ester (IV) ou d'orthoester (IV') puis on ajoute rapidement en continu l'amine aromatique (II).

15 On porte le mélange à une température appropriée pour éliminer l'alcool formé.

20 La durée de la réaction dépend des conditions opératoires utilisées. On peut suivre son avancement en notant la quantité d'alcool dégagée sachant que la réaction entre le malonate (III) et l'orthoester (IV') par exemple, libère 2 équivalents d'alcool par rapport au réactif limitant et que la condensation sur l'amine aromatique (II) en dégage encore 1 équivalent.

25 On peut mettre en oeuvre une quantité stoechiométrique d'orthoester (IV') et de malonate d'alkyle (III) ou un excès d'orthoester (IV') par rapport au malonate d'alkyle (III) avec un rapport molaire de 1 à 5, de préférence entre 1,2 et 3,5.

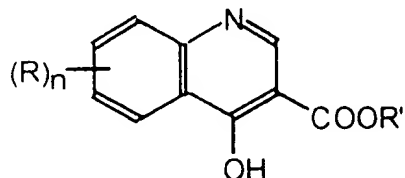
On peut également mettre en oeuvre une quantité stoechiométrique de malonate (III) et de dérivé d'aniline (II) ou un excès de malonate (III) par rapport au dérivé d'aniline (II) avec un rapport molaire compris entre 1 et 2 et de préférence entre 1,3 et 1,6.

30 La quantité d'acide ou d'anhydride carboxylique employée peut être égale ou inférieure à une mole par mole de malonate (III) ; on utilise de préférence une quantité d'acide ou d'anhydride carboxylique allant de 0,05 à 0,5 mole par mole de malonate (III).

35 Les mêmes conditions opératoires peuvent être appliquées lorsqu'on utilise un ester (IV) pour la mise en oeuvre du procédé de l'invention.

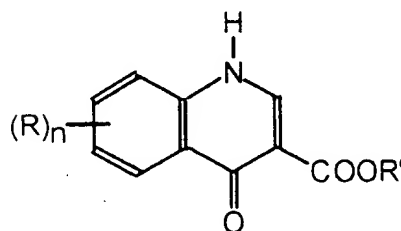
Les composés de formule (I) et plus particulièrement de formule (Ia) peuvent être utilisés pour la préparation des dérivés d'acides 4-hydroxyquinoléine-3-carboxyliques et d'esters correspondants dont des exemples ont été donnés précédemment.

- 5 Ces composés peuvent répondre à la formule (V) qui peut exister sous les deux formes tautomères suivantes :



et

(V)



- 10 dans lesquelles $(R)_n$ est tel que défini précédemment et R' peut représenter l'un ou l'autre des groupes Y^1 et Y^2 définis précédemment.

L'invention s'applique tout particulièrement à la synthèse du Méthylbenzoate à partir du (3-benzyloxy-4-butylanilino)méthylènemalonate de diméthyle préparé selon le procédé décrit ci-dessus.

- 15 A cet effet, le (3-benzyloxy-4-butylanilino)méthylènemalonate de diméthyle peut être soumis à une cyclisation à température élevée, notamment comme décrit dans le document NL66/02 994 ou FR-A-1 487 336 précité.

L'exemple suivant illustre l'invention sans toutefois la limiter :

EXEMPLE :

Préparation du (3-benzyloxy-4-butylanilino)méthylène malonate de diméthyle:
formule (Ia) avec $n=2$; R : 3-benzyloxy-4-butyl ; $R^2 = H$; Y^1 et $Y^2 = CH_3$.

5 Dans un tricol en verre de 250 ml équipé d'un thermomètre, d'une agitation magnétique, d'une ampoule à brome, d'une colonne à distiller, d'une tête de colonne, d'un réfrigérant, d'un récepteur et d'un système de chauffage par bain d'huile, on charge :

| | | |
|----|---|-------------------|
| | - Malonate de diméthyle (DMM) | 10 g (0,075 mol) |
| | - Orthoformiate de méthyle (TMOF) | 24 g (0,226 mol) |
| 10 | - Anhydride acétique | 0,8 g (0,007 mol) |
| | - Bentonite activée (Montmorillonite KSF) | 0,15 g |

15 On chauffe progressivement le contenu du ballon jusqu'à la température de reflux du méthanol. La distillation commence après 45 minutes de chauffage à 120-130°C. On maintient cette température pendant 6 heures en rajoutant petit à petit encore 1,6 g d'anhydride acétique (0,015 mol). Quand le méthanol ne distille plus, on enlève la colonne à distiller et on ne conserve que la tête de colonne. La température de la masse réactionnelle s'élève progressivement jusqu'à 130-140°C et on distille l'excès
20 d'orthoformiate. Après deux heures, on laisse revenir le milieu à température ambiante.

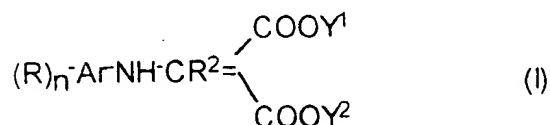
25 On rajoute ensuite 13 g (0,05 mol) de 3-benzyloxy-4-butyl aniline au mélange réactionnel précédent. On place un courant d'azote, on replace la colonne à distiller avec la tête de colonne. On chauffe 2 heures à 120°C en distillant le méthanol formé. On refroidit le mélange à 70°C, on filtre la bentonite. On place le filtrat dans un monocol de 250 ml muni d'un réfrigérant, d'une agitation magnétique et d'un système de chauffage par bain d'huile. On se place au reflux du méthanol pendant 1 heure puis on laisse refroidir le milieu lentement à température ambiante. L'ANIL cristallise, on
30 filtre, on lave au méthanol froid.

On récupère 12,48 g du produit en titre, soit un rendement de 61 %.

Une deuxième récupération donne encore 3 g du composé désiré, soit un rendement final de 76 %.

REVENDICATIONS

1. Procédé pour la préparation de dérivés arylaminoalkylidénemalonates répondant à la formule générale (I) suivante :

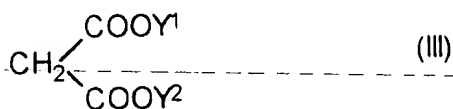


5 dans laquelle :

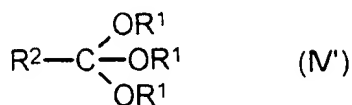
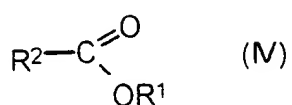
- Ar représente un groupe phényle ou hétéroaryle constitué d'un cycle à six atomes,
 - R symbolise un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes alkyle, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 7 atomes de carbone, alcoxy contenant de 1 à 10 atomes de carbone, amino, cyclique à 5 ou à 6 chaînons, notamment saturés ou aromatiques, contenant ou non un ou plusieurs atomes d'azote,
 - n est un entier variant de 0 à 3,
 - R² représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₄, linéaire ou ramifié, un radical aryle ou aralkyle.
 - Y¹ et Y² sont identiques ou différents et représentent indépendamment l'un de l'autre, un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, contenant 1 à 4 atomes de carbone.
- caractérisé en ce qu'il comprend la réaction, en une seule étape, d'une amine
- 20 aromatique de formule suivante (II) :



avec un malonate d'alkyle de formule suivante (III) :



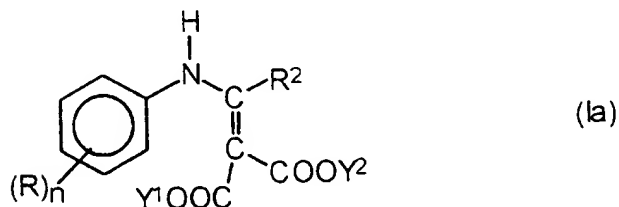
et un ester ou un orthoester respectivement de formules suivantes (IV) ou (IV')



où R¹ représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 4 atomes de carbone, les groupes R, R², Y¹ et Y² et n étant tels que définis ci-dessus.

en présence d'un catalyseur solide de structure lamellaire de type argile tel qu'un aluminosilicate activé par traitement acide et d'un réactif de condensation de type acide carboxylique ou anhydride carboxylique.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le dérivé arylaminoalkylidènemalonate répond à la formule (Ia) suivante :



dans laquelle R, R², Y¹, Y² et n ont la signification donnée à la revendication 1.

3. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que R² représente un hydrogène.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que Y¹ et Y² représentent chacun un groupe méthyle ou éthyle.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que n est égal à 2.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que R est choisi parmi des groupes alkyles et/ou des groupes alcoxy.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 6, caractérisé en ce que n est égal à 2 et en ce que R symbolise un radical butyle et un reste benzyloxy, R² est un hydrogène, Y¹ et Y² sont chacun un groupe méthyle.

5 8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que R¹ représente un groupe méthyle ou éthyle.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que le catalyseur acide supporté est une argile de type bentonite ou montmorillonite activée à l'acide sulfurique ou à l'acide
10 phosphorique.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que l'acide ou l'anhydride carboxylique est choisi parmi les acides aliphatiques inférieurs comportant 2 à 5 atomes de carbone ou leurs anhydrides.

15 11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce qu'on utilise un acide choisi parmi le groupe comprenant les acides acétique, propionique, butyrique et pivalique ou un anhydride correspondant.

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que le catalyseur est présent en une quantité pondérale
20 comprise entre 0,5 et 5 % par rapport au réactif limitant, de préférence entre 0,5 et 2 % en poids.

13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que l'on met en réaction l'ester (IV) ou l'orthoester (IV') par rapport au malonate de dialkyle (III) selon un rapport molaire de 1 à 5, de
25 préférence de 1,2 à 3,5.

14. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'on met en réaction le malonate de dialkyle (III) par rapport à l'amine aromatique (II) selon un rapport molaire de 1 à 2 et de préférence de 1,3 à 1,6.

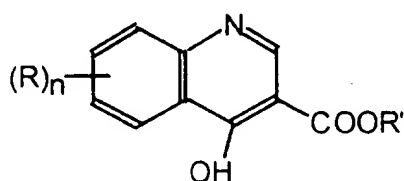
30 15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé en ce que la quantité d'acide ou d'anhydride carboxylique est inférieure ou égale à une mole/mole de malonate de dialkyle (III), et est comprise de préférence entre 0,05 et 0,5 mole/mole de malonate de dialkyle (III).

16. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisé en ce que la température de réaction est comprise entre 65 et 140°C, de préférence entre 110 et 120°C.

17. Utilisation d'un dérivé de type arylaminoalkylidènemalonate (I) tel qu'obtenu selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, pour la préparation d'un dérivé d'acide 4-hydroxyquinoléine-3-carboxylique ou d'esters correspondants.

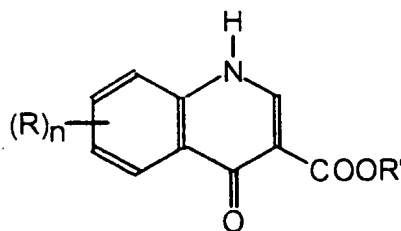
18. Utilisation selon la revendication 17, pour la préparation du Méthylbenzoate.

19. Procédé d'obtention d'un dérivé d'acide 4-hydroxyquinoléine-3-carboxylique ou d'esters correspondants, répondant à la formule générale (V) suivante qui peut exister sous les deux formes tautomères :



et

(V)



dans lesquelles R et n sont tels que définis pour le dérivé de formule (I) et R' représente l'un ou l'autre des groupes Y¹ et Y² définis pour le dérivé de formule (I), caractérisé en ce qu'il comprend la préparation d'un dérivé arylaminoalkylidènemalonate (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 16.

20. Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce que le dérivé (V) est le Méthylbenzoate.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/01816

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07C227/10 C07C229/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A | EP 0 413 918 A (HÜLS CHEMISCHE WERKE AG) 27 February 1991 see claims | 1 |
| A | C.C. PRICE ETAL.: "The synthesis of 4-hydroxyquinolines. I Through ethoxymethylenemalonic ester" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 68, 1946, pages 1204-1208, XP002064549 DC US cited in the application see page 1205, paragraph 3 | 1 |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 December 1998

Date of mailing of the international search report

11/12/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Pauwels, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal Application No

PCT/FR 98/01816

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0413918 A | 27-02-1991 | DE 3927761 A | 28-02-1991 |
| | | IN 170318 A | 14-03-1992 |
| | | JP 3109354 A | 09-05-1991 |
| | | PT 94958 A | 22-05-1991 |
| | | US 5041619 A | 20-08-1991 |
| <hr/> | | | |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 98/01816

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07C227/10 C07C229/30

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|--|-------------------------------|
| A | EP 0 413 918 A (HÜLS CHEMISCHE WERKE AG) 27 février 1991 voir revendications | 1 |
| A | C.C. PRICE ETAL.: "The synthesis of 4-hydroxyquinolines. I Through ethoxymethylenemalonic ester" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 68, 1946, pages 1204-1208, XP002064549 DC US cité dans la demande voir page 1205, alinéa 3 | 1 |

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

*** Catégories spéciales de documents cités:**

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

2 décembre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

11/12/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Pauwels, G

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dema. internationale No

PCT/FR 98/01816

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| EP 0413918 A | 27-02-1991 | DE 3927761 A | 28-02-1991 |
| | | IN 170318 A | 14-03-1992 |
| | | JP 3109354 A | 09-05-1991 |
| | | PT 94958 A | 22-05-1991 |
| | | US 5041619 A | 20-08-1991 |
| <hr/> | | | |